［反］-β-法尼烯与氟取代物分子结构叠合差异分析

阚 炜[1]，张钟宁[1*]，杨新玲[2]，黄文耀[2]
（1．中国科学院动物研究所，农业虫鼠害综合治理研究国家重点实验室，北京 100080；2．中国农业大学，北京 100094）

摘要：利用计算机辅助分子叠合法对蚜虫报警信息素［反］-β-法尼烯（EBF）的氟取代系列物与 EBF 的结构进行比较，初步研究了 EBF 及其氟取代系列物的结构-活性之间的关系。发现对于 1 氟、2 氟及 3 氟的取代物来说，在分子骨架共轭双键端进行氟取代修饰，所得取代物结构与 EBF 最为近似，可能具有生物报警活性。

关键词：［反］-β-法尼烯；蚜虫报警信息素；氟取代物；结构活性
中图分类号：Q966 **文献标识码**：A **文章编号**：0454-6296（2002）06-0844-03

A preliminary analysis of structural differences between ［E］-β-farnesene and its fluorine-containing derivatives

KAN Wei[1]，ZHANG Zhong-Ning[1*]，YANG Xin-Ling[2]，HUANG Wen-Yao[2]（1．State Key Laboratory of Integrated Management of Pest Insects and Rodents，Institute of Zoology，Chinese Academy of Sciences，Beijing 100080，China；2．China Agricultural University，Beijing 100094，China）

Abstract：A preliminary study of the structural-activity and relationship between EBF and its derivatives was conducted by comparing the structure of the aphid alarm pheromone（EBF）with its fluoro derivatives using computer molecular fitting．This demonstrated that these derivatives，which are substituted by one，two or three fluorine molecules in the conjugated diene of EBF，are similar to EBF in structure．They could possibly be active in bioassay．

Key words：［E］-β-farnesene；aphid alarm pheromone；fluoro derivatives；structure-activity

蚜虫是农业上的主要害虫之一，主要通过吸食作物汁液和传播植物病毒病来危害农作物。当受到天敌威胁时，蚜虫会从腹管中分泌出一种可使周围同种其它个体迅速逃离而免受伤害的物质，即为蚜虫报警信息素。蚜虫种类不同，其报警信息素成分会有所不同（Edwards *et al*．，1973），但大多数蚜虫报警信息素的主要成分是［反］-β-法尼烯（*E*-β-farnesene，EBF）（Bowers *et al*．，1972）。目前，已有将蚜虫报警信息素用于蚜虫防治的报道（张钟宁等，1993）。

EBF 在田间条件下易挥发和被氧化（Dawson *et al*．，1982），不利于在农业生产中的有效应用。许多学者（Bowers *et al*．，1977；Dawson *et al*．，1982，1988；Briggs *et al*．，1986；李正名等，1987；张钟宁等，1988）对 EBF 分子进行了结构与活性之间关系的研究，并对 EBF 分子进行了改造和修饰，得到了具有蚜虫报警活性的法尼烯系列或非法尼烯系列的化合物，其中一些化合物还具有较好的稳定性。

随着计算机化学与计算机分子图形学的快速发展，已有学者开始在三维水平上对昆虫信息素结构-活性的关系进行研究，并建立相应的昆虫信息素配体-受体作用模型。利用计算机辅助设计的方法分析配体结构-活性关系，是除利用分子生物学、生物化学等手段外研究受体的三维结构，探索配体之间作用规律的另一有效途径。Liljefors 等（1987）利用单细胞测定和分子力学的方法，对黄地老虎 *Agrotis segetum* 性信息素（Z）-5-十二碳烯酯上双键构型变化对信息素与受体作用的影响进行定量研究，认为双键构型变化对活性的影响不是简单的加和，而取决于整个分子的构象的影响。Bykhovskaia 等（1996）通过分子力学计算方法，计算了美洲大蠊 *Periplaneta americana* 的 2 个性信息素和 11 个结构类似物（7 个兴奋剂、2 个颉抗剂及 2 个无活性化合物）的最低能量构象，并通过对所有配体的最

基金项目：国家重点基础研究发展规划（G20000162）；中国科学院知识创新工程项目（KSCX2-1-02）
作者简介：阚炜，男，1970 年 10 月生，在读博士，从事昆虫性信息素的鉴定与合成，E-mail：kanwei@yeah.net
* 通讯联系人 Author for correspondence，E-mail：zhangzn@panda.ioz.ac.cn
收稿日期 Received：2001-10-01；接受日期 Accepted：2002-09-28

低能量比较研究，构建出具有配体共同骨架的分子模型。Warthen 等（1995a，1995b，1996）通过计算机辅助设计分子模型的方法，计算出分子的最低能量和静电势图，先后研究了地中海蜡食蝇 *Ceratitis capitata*、顿蓑蛾 *Thyridopteryx ephemeraeformis* 和欧洲玉米螟 *Ostrinia nubilalis* 性信息素的结构-活性关系。

利用计算机辅助设计的方法研究昆虫信息素结构-活性关系，不仅对于探明昆虫信息素与受体作用机制、受体三维结构十分有益，而且对于指导昆虫信息素的合理使用、开发高活性的昆虫信息素分子等也有重要意义。

本文作者尝试利用计算机辅助分子叠合手段进行蚜虫报警信息素的结构分析以及结构-活性研究，为探索上述有关的基础性研究问题及设计具有蚜虫报警信息素活性的类似物的合成提供理论依据。

1　方法和步骤

1.1　分子叠合软件

PowerFit 是由 Microsimulation 公司设计的计算机辅助分子叠合软件。它的计算核心是基于 Kearsley 和 Smith（1990）的空间静电排序法，并由 Masek 等（1993）进行了改进。PowerFit 分子叠合能（fitting energy）包括空间重叠能（steric overlap）、静电势匹配能（electrostatic matching）、原子类型匹配能（atom type matching）、距离限制能（distance constraints）和构象能（conformational energy）5 个部分。这 5 部分的和就是总的分子叠合能。

1.2　氟取代的 EBF 类似物与 EBF 结构比较研究

昆虫信息素有较强的专属性，因此对昆虫信息素的结构改造有严格的要求，需要考虑它们分子的大小、双键的数目、位置、立体构型和分子构象等多种因素。氟原子与氢原子相比较，在电负性方面氟原子比氢原子大得多，但是二者的原子半径大小却最为接近。将若干氟原子引入到蚜虫报警信息素 EBF 中，取代其中的氢原子，可使化合物的电负性大大增加，而化合物分子结构变化却比较小。

实验中，首先将 EBF 自身进行刚性叠合（rigid fitting）比较，将得到的叠合能（－1 806.25 kcal/mol）作为比较的标准叠合能。然后分别将 1 氟取代、2 氟取代和 3 氟取代的化合物逐个与 EBF 进行刚性叠合，得到相对应取代物的叠合能数据。

2　结果和讨论

EBF 分子中，在 15 个 C 位上共有 24 个氢原子。在实验中，考察了这 24 个氢原子被分别取代后分子结构的变化。EBF 分子中全部 24 个氢原子分别以 1 氟、2 氟和 3 氟逐个进行取代，共得到 500 个氟取代化合物，然后分别与 EBF 进行了叠合比较。一些叠合能与 EBF 最为接近的化合物的数据见表 1。

表 1　EBF 及其部分氟取代物的叠合能

Table 1　Fitting energy of EBF and its derivatives

编号 Number	EBF 及其取代物 EBF and its derivatives	叠合能（Kcal/mol） Fitting energy
A		－1 806.3
B		－1 799.4
C		－1 791.5
D		－1 785.8
E		－1 783.0

比较分析这 500 个氟取代物的叠合能数据，可以发现：①随着在 EBF 分子中取代氢的氟原子数的增加，叠合能逐渐升高。这表明了 EBF 和它的氟取代物之间的结构相似性在逐渐减小，其活性也可能将会越来越小。目前的研究仅局限在 3 氟取代以内，暂时不考虑 4 个氟原子以上的取代，这是因为多氟取代的化合物数量太过庞大。②随着在 EBF 分子中氟取代位置的不同，叠合能也发生变化，且差异是较大的。一般来说，在分子两端基处取代时叠合能较小，而在分子中间位置取代时叠合能较大。③当在 EBF 分子中氟取代数目相同时，在特定位置，如在共轭双键处取代，叠合能是最低的。这表明在分子共轭双键处进行取代，分子结构改变较小，这将是今后研究的重点方向。

根据 PowerFit 的叠合原理，两个分子的相互叠合能越低，则表明它们的结构相似性越大。从 500

个氟取代物中初步筛选出1氟取代物、2氟取代物和3氟取代物各1个（表1）。它们的共同特点是氟取代位置都在共轭双键处，此处的叠合能是同系列取代物中最低的。即这些化合物的结构与EBF有较大的相似性。这可能表明，这3个氟取代物可能具有与EBF相类似的生物活性。如果对EBF进行人为改造，这些化合物应当是首先被考虑的对象。值得一提的是文献已报道的一个3氟取代的化合物（Briggs *et al*.，1986），具有很高的蚜虫报警活性，其叠合能却比从实验中筛选出的3氟取代物要大，这也从另一侧面证明了所筛选的化合物具有较高的生物活性的可能性。

根据上述叠合数据所作的推测有待于具体的有机合成和生物活性试验来进行验证。

参　考　文　献（References）

Bowers W S，Nault L R，Webb R E，Dutky S R，1972. Aphid alarm pheromone: isolation，identification，synthesis. *Science*，177: 1 121 – 1 122.

Bowers W S，Nishino C，Montgomery M E，Nault L R，1977. Structure-activity relationships of analogs of the aphid pheromone，(E)-β-farnesene. *J. Insect Physiol*.，23: 697 – 701.

Briggs G G，Cayley G R，Dawson G W，Griffiths D C，Macaulay E D M，Pickett J A，Pile M M，Wadhams L J，Woodcock C M，1986. Some fluorine-containing pheromone analogues. *Pestic. Sci*.，17: 441 – 448.

Bykhovskaia M B，Zhorov B S，1996. Atomic model of the recognition site of the American cockroach pheromone receptor. *J. Chem. Ecol*.，22: 869 – 883.

Dawson G W，Gibson R W，Griffiths D C，Pickett J A，Rice A D，Woodcock C M，1982. Aphid alarm pheromone derivatives affecting settling and transmission of plant viruses. *J. Chem. Ecol*.，8: 1 377 – 1 388.

Dawson G W，Griffiths D C，Pickett J A，Plumb R T，Woodcock C M，Zhang Z N，1988. Structure/activity studies on aphid alarm pheromone derivatives and their field use against transmission of Barrly yellow Dwarf virus. *Pestic. Sci*.，22: 17 – 30.

Edwards J S，Siddall J B，Dunham L L，Uden P，Kislow C J，1973. Trans-β-farnesene，alarm pheromone of the green peach aphid，*Myzus persicae* (Sulzer). *Nature*，241: 126 – 127.

Kearsley S K，Smith G M，1990. An alternative method for the alignment of molecular structure: maximizing electrostatic and steric overlap. *Tetrahedron Computer Methodology*，3: 615 – 633.

Liljefors T，Bengtsson M，Hansson B S，1987. Effects of double-bond configuration on interaction between a moth sex pheromone component and its receptor: a receptor-interaction model based on molecular mechanics. *J. Chem. Ecol*.，13: 2 023 – 2 040.

Masek B B，Merchant A，Matthew J B，1993. Molecular shape comparison of angiotensin II receptor antagonists. *J. Med. Chem*.，36: 1 230 – 1 238.

Li Z M，Wang T S，Yao E Y，Chen X R，Zhu L H，Wang S H，1987. Researches on insect pheromones Ⅲ. Studies on aphid alarm pheromone mimics. *Acta Chem. Sin*，45: 1 124 – 1 128.［李正名，王天生，幺恩云，陈学仁，朱兰蕙，王素华，1987. 昆虫信息素研究Ⅲ. 拟蚜虫警戒素的研究. 化学学报，45: 1 124 – 1 128］

Warthen J D，Schmidt W F，Doolittle R E，Cunningham R T，1995. Structure-activity relationship observations of trans-trimedlure enantiomers. *J. Chem. Ecol*.，21: 69 – 79.

Warthen J D，Klun J A，Schwarz M，Wakabayashi N，1995. Structure-activity relationship observations for european corn borer moth pheromone and fluoro analogs *via* computer molecular modeling. *J. Chem. Ecol*.，21: 1 921 – 1 930.

Warthen J D，Klun J A，Devilbiss E D，1996. Structure activity relationship observations for the bagworm moth pheromone. *J. Chem. Ecol*.，22: 1 315 – 1 324.

Zhang Z N，Liu X，Pickett J A，1988. Several aphid alarm pheromone analogues possessing biological activity. *Acta Entomol. Sin*.，31: 435 – 438.［张钟宁，刘□，Pickett J A，1988. 几种具有生物活性的蚜虫报警信息素类似物. 昆虫学报，31: 435 – 438］

Zhang Z N，Liu X，Mei X Q，Meng X Y，Pan Y C，Zhao J X，Li W X，1993. Field performance of controlling aphids by using the mixture of aphid alarm pheromone and insecticides. *Sinozoologia*，10: 1 – 5.［张钟宁，刘□，梅雪琴，孟晓云，潘永成，赵金霞，李文秀，1993. 蚜虫报警信息素与杀虫剂混用：一种蚜虫防治新方法的研究. 动物学集刊，1993，10: 1 – 5］